

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



VC-102:

•  
•  
•

**1** **28**  
GAAAGTCTGTTCVALLYGGLIALAALGIALAALGLYSLYSTTTGAASALLGLYLSER  
CAGACCCATATOTAAACAGCGAIAAACCTTAAGAAATTATTATATCGACTATTC  
**178**

AspValIleAlaSerAsnGlyThrLeuPheLeuGlyPheAlaLeuIleAsnTrpLysGluGluSer

12pArgTysIleMetGlnsArgIleValSerPheTyrPheLysLeuPheLysAsnPhe

86  
 LysAspAspGlnSerIleGlnLysSerValGluThrIleLysGluAspMetLeuValIys  
 AAGCTGACGACGACCTGGCAAGAGCTGTCTGACCATCAGCGAGACATGATGTCACAG

100

ProphalaenaserasulysylslyslrvalpProdiulysleuthrasenlyksarval

120

ThAspLeuArvValGlaArgTyAlaIleHisClnLeuIleGlnValMetAlaGluLeu  
ACTGCTCATATGTCCAAAGCGAACCAATTCATACGTTATCCAAAGTGAATGGCTGAAGTC

133  
SERTTOLLEALLALYSTARGLYLYALRGLYALRGYARLEU  
TCCCLAGCAGCTAALLACGCCAGCTAALLACAGCTC TAG  
134

(以下全白)

**PHASE 1**

•  
HAT  
ATG

1 20  
G L A A G P P R T Y T A L L Y S G L A A L G L A A L A L Y S L Y T T P S A L A A L A G L Y L I S D S R  
C A G C C C A T A T G T A A A A A C C A A A A C T T A G A A A T A T T T A A T C A G C T A T T C A  
179

46  
 hspValIleIleSphLysGlyThrLeuYheLeuGlyIleLeuLysLysTrpLysGluValSer  
 GATGTACCGCATATATGACTCTTTCTTACCATTTTGAGGAATTGGAACAGCAGCT

225 ArgArgLysIleMetGlaserGlaileValserPheTyrThrLysLeuPheLysAsnPhe  
GACAGAAAATAATGCAGAGCCAAATTCTCTCTTTTACTTCAAACTTTTAAAACTTT

86  
 LysAspAspGlnSerIleGlnLysSerValGluThrIleLysGluAspMetAsnValLys  
 AACGTCTCTACAGCCATCTCAAAAGCTGTGTGACCCATCTACGAACACATGAATGTCAAG

100

79c92e6a58exkxslYsLysLYshgAspAsy79c6ilYsLeuThfAszTysArVal  
TTTTCAATTGGCAGCAAACGACGATCTTCGAACCGTAAGTTACTAATTATCCGTA

120

TAAATPLeuAAGValGlaArgTysAlaIleHisCysLys-IleGlnValMetAlaGluLeu  
ACTACCTGAATGGCAAGCGAACCATGCATCACTATCCAGTCGTATGCCCTGAAGCTC

113  
 HERRFALLALALYHARDLYLYALYLYALYHERRFALL  
 TCCGACGACCTAAACAGTAAAGCGAAACGAGTCTC TAC  
 114

(以下全白)

3807251 FDNA:

0  
MOT  
ATG

1 20  
G L A S P T T C T T T A L L Y S G L A L A G L A S A L E N L Y S L Y S T Y F D A L S A L A G L Y K I S S E F  
C A G A C C C A L A T G T A A A C A A G C A C A A A A C T T A G C A A A T A T T A A T C C A C G T A T T C A  
178

40  
 AspValAlaLysPheGlyThr-LeuPheLeuGlyIleLeuLysLeuTrpLysGluGluSer  
 GAGTACGGGATATCGCACTCTTCTTACCGATTTCGAGATTGGAAGACGACGT

60

AspArgLysIleXetGlnsargGlnIleValSarPheTy-PheLysLeuPheLysAsnPhe  
GACGAAATATACGACCTAAATGCTCTTTTACTTCAACTTTTCAAACTTT

80

LysAspAspGlnSerIleGluLysSerValGluThrIleLysGluAspMetCysValLys  
AACCTACCAAGCATTCATTAACAGTGTCTGAGCCATCACCAAGACATCATTTCTAAG

100  
PhePheAsnSerAsnLysLysLysArgAspArgPheGluLysLeuThrAsnTyr::Val  
TTTTCATTCCACCAAAAGCAACCACTACTCTCGAAAGCTGACTAATTAATCGTA

130

TArAsPLeUrAValGInArgLyAlaIleXisGlueLcIlaglValMetlilgluleu  
AGTACTGAATGTCTCAACCCAAACAATTCTCATCACCCTGCAGTCATCGCTCAACTG

133  
SerProAlaAlaLysThrGlyLysArgLysArgSerLeu  
TCCACGACCTAATCAGCCAGCCAAATCCAGCTC TAG  
474

(上天下年自)

4. 請求項3に記載のプラスミドDNAを調製する方法であって、

前記5' 非翻訳領域ならびに1194bpおよび143bpのアミノ酸をもったcDNAのコード領域の一部が制限エンドヌクレアーゼによる開裂によって取り除かれ、そして、前記3' 非翻訳領域およびcDNAのコード領域の一部もまた制限エンドヌクレアーゼによる開裂によって取り除かれ、そして、プラスミドにおけるこの遺伝子がバクテリア細胞に導入される、方法。

5. 前記バクテリア細胞が、*E. coli*である、請求項4に記載の方法。

6. 前記プラス1FがpKK233-2である、請求項4および5に記載の方法。

7. 前記5'領域およびリーダー配列の調製のために使用された制限エンドスクレーパーが、AvaIIである、請求項4から6に記載の方法。

8. 前記3' 非翻訳領域およびコード領域の一部の編纂に使用された制限エンドヌクレアーゼが、HindIIIである、請求項4から7に記載の方法。

9. 以下の特性が随ひ付いた、請求項1に記載のポリペプチドの調製の方法であって：

8) IPN-ガンマC-10Lが請求項3に記載のプラス  
 IPDNAによって発現され、そして

b) うまく発現したバクテリア細胞が壊され、得られた針

人体が体内により可溶性のバクテリアタンパク質がない状態にされ、そして

c) 对人体は皮膚によって接触 にもたれられ次に免疫工程が行われ、そして

d) インターフェロオンガンマC-10Lが接種される、方法。

10. 前記ガンマインターフェロンがバクテリ（陽イオン交換法による）を使って産生され、次にゲル濾過によって高度に精製される、請求項9に記載の方法。

11. 前記バクテリア菌が機械的方法、例えば超音波によって破壊される、請求項9および10に記載の方法。

12. 製剤中に等しく分布するために、陽イオン交換物質を17N-ガンマC-10Lと一緒に接触させ、次に、洗浄されバクテリ法で抽出される、請求項9から11までに記載の方法。

13. 一般的に使用される陽イオン交換物質（例えば、CM-セルロースあるいはA111-Gel-Base）が使用される、方法。

14. 請求項1に記載のポリペプチドの高濃度における使用。

15. 請求項14に記載の高濃度としての使用。

16. 請求項14および15に記載のリウマチおよび腎臓病の治療のための高濃度としての使用。

17. 請求項1に記載のポリペプチドのインビトロ実験、例えばインターフェロンレベルの測定、のための精密化試薬

としての使用。

## 明 細 書

### 新しいヒト組み換えガンマインターフェロン

#### 技術分野

本発明は、ガンマインターフェロンの新しい変異体、この変異体ガンマインターフェロンをコードするDNA配列およびプラスミドDNAならびに医学的目的のためのこの変異体インターフェロンの使用に関する。

#### 背景技術

インターフェロンは3種類に分類されている。すなわち、アルファインターフェロン、ベータインターフェロンそしてガンマインターフェロンである。

特に、ガンマインターフェロンは最近、治療薬としての使用によって重要性を増している。これは、遺伝子工学による組み換えガンマインターフェロンの産生に成功したことによるものが殆どである。（組み換えガンマインターフェロン）

しかしながら、医学におけるその全般的な適用ゆえに、高濃度のインターフェロンが使用される。これらの高い濃度はインターフェロンの処方において高い必要性がある。加えて、収率性に寄与することが出来る。もし、より高い活性を示す変異体が入手できれば、より低い濃度が治療に使用される。

従って、治療薬としてのガンマインターフェロンの使用はより好ましいものになる。さらに、この変異体インターフェロンは高い割合で発現されることが望まれる。

本発明の目的は144個のアミノ酸を持つ以前報告されたガンマインターフェロンに比して高い活性を持つガンマインターフェロンの新しい変異体を提供することである。本発明のさらに別の目的はその変異体ガンマインターフェロンをコードするDNA配列とプラスミドDNAを提供することである。さらに本発明の別の目的は最も高い生産高が可能な変異体ガンマインターフェロンの生産方法を提供することである。

#### 発明の説明

前記の目的は、実際により高い活性を示す組み換えガンマインターフェロンを生じるアミノ酸配列をコードするDNA配列およびプラスミドDNAを提供することによって解決される。この新しいポリペプチド（以下のテキストではガンマインターフェロンC-10Lとして示す）は、134個のアミノ酸を含む。アミノ酸の1から133までは天然のガンマインターフェロンのアミノ酸に対応する。更に0位の最初のアミノ酸が存在し、アミノ酸配列決定性によって決定される。133位のアミノ酸はグルタミンではなくてロイシンである。完全なDNAとタンパク質の配列は、図1に与えられている。同時に、変異体ガンマインターフェロンの高

い生産高を示す方法について開示する。さらに、いわゆる「パッチ プロトコール」を用いた製造法についても示す。

驚くべきことに、ガンマーインターフェロンC10Lは例外的に143個のアミノ酸をもつガンマーインターフェロンよりも4倍高い活性を持つことが発見された。加えて、ガンマーインターフェロンC-10Lは、ヒトM15H細胞に対して通常のガンマーインターフェロンに比べて抗増殖活性として34倍高い活性を持つ。以前から知られたガンマーインターフェロンと比較してそのより高い活性と免疫刺激作用に、これはじめて入手可能となった短くなった形のもの、ガンマーインターフェロンをより低濃度でより強い効果の高い作用量が治療目的に使用されるようになることを可能にする。高い免疫刺激のために、このガンマーインターフェロンを例えばインターフェロンレベル測定のための標準品として、インビトロ実験のために、精製化成品として使用することが更に可能となる。

新しい変異体とその製造の詳細な記述は、以下に示す。

ガンマーインターフェロンC-10Lの製造は、遺伝子の部分的な開裂とそれをプラスミドDNA中の開裂部位の後に置き、続いてこのDNAを受けてバクテリア細胞の形質転換を行うことによって達成される。次の段階で、ガンマーインターフェロンC10Lは陽イオン交換法をつかって分離される。そして、2番目の段階として高い純度が行われる。実施例として、ガンマーインターフェロンC-10Lをコード

するプラスミドDNA (寄託番号 D5M6238号) の説明を以下に示す。

出発物質は、ヒトの細胞から標準的な方法によって調製されたcDNAを用いた。このcDNAは配列が決定され、ポリAなしに1194塩基対(bp)の長さを持つ。これは全コード領域および5'と3'の非翻訳領域を含む。182番目から574番目のヌクレオチドは複製プラスミドの領域に用いられた。

タンパク質のリーダー配列および5'非翻訳領域(1-108)は制限エンドヌクレアーゼAva<sup>+</sup>11(配列GGA/TCC、181-188を認識する)によって取り除かれた。開始コドンATG(ノチオモンをコードする)および最初のアミノ酸についてのコドン、合成DNA断片(市販のリンカー)を使ってcDNAの5'末端につけられた。この方法では天然のコドンCAG(グルタミンをコードする)は、CAA(これもグルタミンをコードする)に置き換わった。以上述べた技術は、「従来技術」である。

3'の非翻訳領域および一部のコード領域は、Hinf1(認識配列 GANTC、571-578)による開裂によって取り除かれた。Xba1-(CTCTAGAG)認識部位のリンカーの挿入は、アミノ酸133(ロイレン)に対するコドンおよび終止コドン(TAG)を提供する。短くされたcDNAは、アダプター配列を使って複製ベクターに挿入される。

なる。

本発明の用語「パッチ プロトコール」は次の過程を示すために用いられる。ガンマーインターフェロンが全てのイオン交換物質に結合するように陽イオン交換物質はガンマーインターフェロン溶液の中で選択された。そしてガンマーインターフェロンのタンパク質濃度は定められたイオン交換物質の濃度の2mg/mlよりは高くなかった。この方法は「パッチ プロトコール」と呼ばれる。次にイオン交換物質にのせたガンマーインターフェロンは、パッチ中でリン酸緩衝液で洗われ、そして次にガンマーインターフェロンは、パッチ中でリン酸緩衝液中の塩化ナトリウム溶液で抽出された。セルロースあるいはA111-ge1 Blueのどちらとも陽イオン交換物質として使われる。

この「パッチ プロトコール」は決定的な利点を持ち、そして一般的なカラム法での10%と比較して精製の間に40%という生成物の増加がみられる。

このイオン交換法は普通カラムクロマトグラフィーによって実行される；例えば、0.2Mグアニジン塩化物とリン酸緩衝液の存在下での還元工程の後、ガンマーインターフェロンは陽イオン交換物質のカラムの上にくみあげられ、ガンマーインターフェロンに対する陽イオン交換物質の高い結合能によって、カラムの上部部分に対応的に高濃度で結合する。結合したガンマーインターフェロンは高濃度であるので、対応した抽出生成物は非常に少ない。すなわち、結合したイオン

E. coliにおけるガンマーインターフェロンの発現のためにE. JassaおよびJ. Brosius(GENE 40, (1983)1893)によって記載されたプラスミドpKK233-2が使用された。このプラスミドは調製できるlac-プロモーター、開始コドン(ATG)およびRNAポリメラーゼに対するターミネーターを含むマルチクローニング部位を有する。

このプラスミドDNA (寄託番号D5M6238号)は、ガンマーインターフェロンC-10Lの生産のための開始物質を構成する。

ガンマーインターフェロンC-10Lは、JM105バクテリア細胞で全タンパク質の30%の割合で発現する。ガンマーインターフェロンC-10Lの90%より多くは不溶性の封入体の形で存在する。

ガンマーインターフェロンの精製のためにバクテリア細胞は破壊され、封入体は繰り返し洗浄することによって可溶性のバクテリアタンパク質がない状態となった。細胞破壊は好ましくは、機械的に行った。特に、超音波が用いられた。封入体とそれについてのガンマーインターフェロンはグアニジン塩化物を使った酸性工程によって可溶化した。ガンマーインターフェロンは、リン酸緩衝液中で精製することによる還元工程で生物学的に活性な形に戻された。このようにして、「パッチ プロトコール」の陽イオン交換法によって90%より多い純度のガンマーインターフェロンが濃縮された。更に、ゲル透過工程によって純度が過み95%より多い純度と

ターフ・ロソのごく一部だけが対応する塩酸版によって抽出され得る。従って、この発明による方法は製炭技術に対して決定的な利点をもつ。

図1はガンマーインターフェロンC-10L変異株のDN  
Aとタンパク質の配列を示す。

このことから、ガンマー・インターフェロン変異体 C-10 L は 134 個のアミノ酸を含むことが解る。最初のアミノ酸 (0 位のメチオニン) は添加物でありタンパク質配列決定法によって確認された。1 かも 133 番目のアミノ酸は天竺のインターフェロンのそれと対応する。133 番目のアミノ酸はグルタミンの代わりにロイシンである。コア配列およびフランキングのエクストロンの正確な構造は DNA 配列決定法によって立証された。

ガンマー-インターフェロロン C-10 L は自然の状態で 3 個が 2.5 という単位では、約 30,000 ダルトンの分子量を有する。すなわち、それは二量体の形で構成されている。SDS 中の酸性条件下ではそれは約 15,000 ダルトンの分子量を持つ単量体である。その等電点は 10.0 である。

ガンマーインターフェロンC-10Lは $8 \times 10^7 \text{IU/mg}$ タンパク質の比活性をもつ（EMCウイルスをもつヒトの肺の繊維芽細胞腫瘍細胞A549で測定された）。これは完全な143個のアミノ酸のガンマーインターフェロンの4倍の活性を持つ。

ガンマ-インターフュロンC-10Lは、ガンマ-インタ

ここで示したガンマ-インターフュロンC-10L組み換え体は、より多くの量で、より高い活性を持つ変異体ガンマ-インターフュロンを初めて入手可能にしたものである。

—フュロンと比較して、ヒトWISH細胞で3.4倍高い抗増殖活性を持つ。

ガンマーインターフェュロンC-10Lは、主要組織適合性抗原系(MHC) クラスIIの抗原HLA-DRの典型ヒト樹状細胞においてガンマーインターフェュロンよりも3倍多く産生させる。驚くべきことに、ガンマーインターフェュロンC-10Lのそれらの細胞への受容体結合はガンマーインターフェュロンの対応する受容体結合よりも3倍強い。受容体結合は<sup>32</sup>Pでラベルされたガンマーインターフェュロンを用いた結合実験で測定された。この実験では<sup>32</sup>PでラベルされたガンマーインターフェュロンがラベルされていないガンマーインターフェュロンあるいはインターフェュロンC-10Lと競合する。そして逆に<sup>32</sup>PでラベルされたガンマーインターフェュロンC-10LがラベルされていないガンマーインターフェュロンC-10Lあるいはガンマーインターフェュロンと競合する。

この重要な特性、すなわち受容体結合では、ガンマーインターフェロンC-10Lは、Garrettらによって以前記載されたガンマーインターフェロンのうちの1つとは異なる。そのガンマーインターフェロンは、COOH末端が10個のアミノ酸分短くなっているが、この変異体は末端アミノ酸としてガンマーインターフェロンC-10Lのロイシンの代わりにグルタミンを持っており、ガンマーインターフェロンと比較して4倍高い受容体結合能を持つ。

Page 1

ヒト IFN- $\gamma$  を用いた C-10L のタンパク質および DNA の配列

•  
Not  
ATC

2 30  
GlaapPwTyrvallysglaalaglaalulalylalystyrthaaalladglylaser  
CAGACCCATACTAAAGCAACCAGAAAACCTTACAAATATTTAATCCAGGTCAATCA  
178

AspValIleAspAsnGlyThrLeuPheLeuGlyIleLeuIleAsnTrpIleGlnIleAsn  
GATGTACGGCATATCCAACTCTTTTCTTAGCCATTTTACGAATTCGAAGACGAGAT

AspArgLysIleMetGlnSerGlnIleValSerPheTyrPheLysLeuPheLysAsnPro  
GACGCGAAATTAATCCAGCCCAATTCTCTCTTTACTCAAGCTTTTAAAACTTT

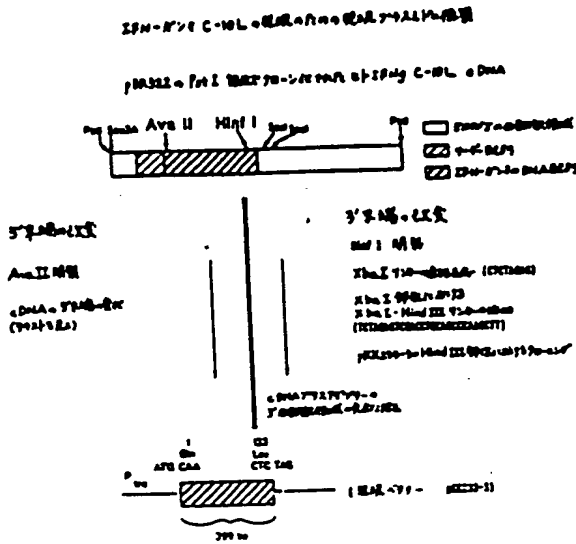
LysAspAspGlnSerIleGlnLysSerValGlnThrIleLysGluAspMetAsnValLys  
 AAGATGACCTGACCATCCAAAGACTGTCTGACACCATCAAGCAACACATCAATGTCAG

PhoPhalansSerAsnLysLysLysLysAspAspPheGluLysLeuThrAsnTyrSerVal  
TTTTTCAATACCAACAAAAGCAAGCAGATCTCTGCAAAAGCTGACTAATATATGGTA

118  
TATATPLeuAAValGlnAAATyAAAlaAlaGlnGlnLeuAlaValMetAlaGlnLeu  
ACTGACTTCAATGTCCACCCAAACCAATACATCACTCATCTCACTGATGCTCAACTG

133  
Ser99AlaAlaLysThrGlyLysArgLysArgSerLeu  
TCCGACGAGCTAAACAGCCAGCTAAACAGCCTC TAG  
174

Figure 2



International Application No. PCT/JP91/00912

Int. Cl. 6 C07H 15/26, C12N 15/23, A61K 37/00

1. INVENTOR

2. APPLICANT

3. ATTORNEY

4. PRIORITY CLAIMS

5. CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

6. SUMMARY OF THE INVENTION

7. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

8. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

9. CLAIMS

10. ABSTRACT

11. REFERENCES CITED

12. OTHER PUBLICATIONS

13. OTHER INFORMATION

14. STATEMENT OF INVENTOR

15. STATEMENT OF APPLICANT

16. STATEMENT OF ATTORNEY

17. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

18. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

19. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

20. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

21. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

22. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

23. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

24. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

25. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

26. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

27. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

28. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

29. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

30. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

31. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

32. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

33. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

34. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

35. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

36. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

37. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

38. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

39. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

40. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

41. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

42. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

43. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

44. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

45. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

46. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

47. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

48. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

49. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

50. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

51. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

52. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

53. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

54. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

55. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

56. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

57. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

58. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

59. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

60. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

61. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

62. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

63. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

64. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

65. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

66. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

67. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

68. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

69. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

70. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

71. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

72. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

73. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

74. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

75. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

76. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

77. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

78. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

79. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

80. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

81. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

82. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

83. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

84. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

85. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

86. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

87. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

88. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

89. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

90. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

91. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

92. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

93. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

94. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

95. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

96. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

97. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

98. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

99. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

100. STATEMENT OF OTHER INFORMATION

国際調査報告

PCT/JP 91/00912

SA 53642

1991/12/11

The present report is based on the international search report filed by the applicant on 1991/12/11.

Patent Application No.	Publication No.	Patent Application No.	Publication No.
EP-A2- 0306070	15/03/99	AD-O- 2703680	16/03/99
		DE-A- 3736331	20/03/99
		JP-A- 1095791	12/04/99
EP-A1- 0256424	24/02/90	AD-O- 067930	21/03/91
		AD-O- 766667	19/05/90
		DE-A- 3772295	21/10/91
		JP-A- 03049990	01/03/90
		ZA-A- 0705019	13/02/90
EP-A1- 0170917	12/02/86	AD-O- 5080122	27/07/89
		AD-O- 4474985	16/01/86
		JP-A- 01820599	03/02/86
		US-A- 0609531	04/02/79
EP-A2- 0160993	06/01/96	AD-O- 4321986	12/12/86
		US-A- 4884499	06/06/88
		US-A- 06/05616	19/12/86
		US-A- 06/05619	19/12/86
EP-A2- 0146354	25/06/96	AD-O- 957072	14/06/90
		AD-O- 3043564	25/06/86
		JP-A- 3291979	03/06/91
		JP-A- 06301299	14/10/85
		GB-A- 7962	28/11/86
		US-A- 4855128	06/06/88

The present report is based on the international search report filed by the applicant on 1991/12/11.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	P I
C 0 7 K 3/18			
3/22			
13/00	Z N A	8517-4H	
C 1 2 N 1/21		7236-4B	
15/23			
//(C 1 2 P 21/02			
C 1 2 R 1:19)			
(C 1 2 N 1/21			
C 1 2 R 1:19)			

(72) 発明者 オットー、ベルント  
 ドイツ連邦共和国 デー-3000 ハノーフ  
 アー 51. ハルバーシュタット 9